

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

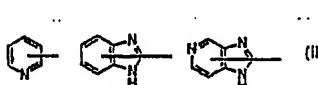
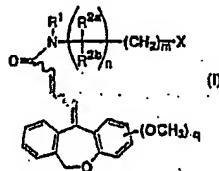
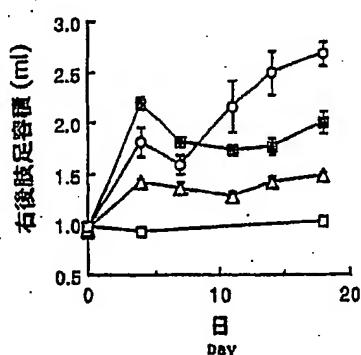
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



| | | |
|--|---|--|
| (51) 国際特許分類6 A61K 31/44, 31/415, 31/435 // C07D 405/12, 471/04 | A1 | (11) 国際公開番号 WO98/43638 (43) 国際公開日 1998年10月8日 (08.10.98) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP98/01318 (22) 国際出願日 1998年3月25日 (25.03.98) (30) 優先権データ 特願平9/74858 1997年3月27日 (27.03.97) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大島悦男(OHSHIMA, Etsuo)[JP/JP] 〒411-0945 静岡県駿東郡長泉町本宿234-16-202 Shizuoka, (JP) 佐藤總一郎(SATO, Soichiro)[JP/JP] 〒411-0021 静岡県三島市富士見台10-2 Shizuoka, (JP) 須田敏郎(SUDA, Toshio)[JP/JP] 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩206-1-207 Shizuoka, (JP) 山田耕二(YAMADA, Koji)[JP/JP] 〒229-0011 神奈川県相模原市大野台4-22-8 Kanagawa, (JP) | 市川俊司(ICHIKAWA, Shunji)[JP/JP] 〒419-0125 静岡県田方郡函南町肥田825 Shizuoka, (JP) 小林克也(KOBAYASHI, Katsuya)[JP/JP] 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩80-1 Shizuoka, (JP) JP (81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 ・国際調査報告書 | |

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR AUTOIMMUNE DISEASES

(54) 痛明の名称 自己免疫疾患治療剤



a ... Volume of right hind leg (ml)

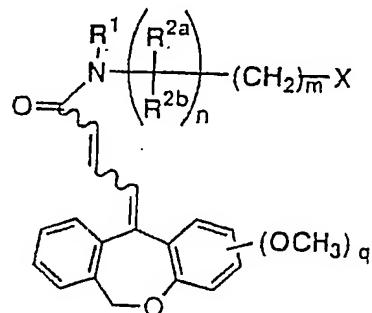
(57) Abstract

A therapeutic agent for autoimmune diseases, which has excellent pharmacological effects and a reduced toxicity and contains, as the active ingredient, a dibenzoxepine derivative of general formula (I) (wherein R^1 , R^{2a} and R^{2b} are the same or different, and each represents hydrogen or lower alkyl; X is a group represented by formula (II) or formula (III), m is an integer of 0 to 4; n is 0 or 1; and q is an integer of 0 to 2) or pharmacologically acceptable salts thereof.

AN7

(57)要約

本発明は、式 (I)



(式中、R¹、R^{2a}およびR^{2b}は同一または異なって、水素または低級アルキ

ルを表し、Xは

を表し、mは0～4の整数を表し、nは0または1を表し、qは0～2の整数を表す)で表されるジベンゾオキセピン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とし、優れた薬理作用を有し、低毒性で有用な自己免疫疾患治療剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | | | | | |
|----|--------------|----|----------|----|----------------|----|------------|
| AL | アルバニア | FI | フィンランド | LR | リベリア | SK | スロヴァキア |
| AM | アルメニア | FR | フランス | LS | レソト | SL | シエラ・レオネ |
| AT | オーストリア | GA | ガボン | LT | リトアニア | SN | セネガル |
| AU | オーストラリア | GB | 英國 | LU | ルクセンブルグ | SZ | スワジランド |
| AZ | アゼルバイジャン | GD | グレナダ | LV | ラトヴィア | TD | チャード |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE | グルジア | MC | モナコ | TG | トーゴ |
| BB | バルバドス | GH | ガーナ | MD | モルドヴァ | TJ | タジキスタン |
| BE | ベルギー | GM | ガンビア | MG | マダガスカル | TM | トルクメニスタン |
| BF | ブルガリア・ファソ | GN | ギニア | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR | トルコ |
| BG | ブルガリア | GW | ギニア・ビサオ | 共 | 共和国 | TT | トリニダッド・トバゴ |
| BH | ベナン | GR | ギリシャ | ML | マリ | UA | ウクライナ |
| BR | ブラジル | HR | クロアチア | MN | モンゴル | UG | ウガンダ |
| BY | ベラルーシ | HU | ハンガリー | MR | モーリタニア | US | 米国 |
| CA | カナダ | ID | インドネシア | MW | マラウイ | UZ | ウズベキスタン |
| CF | 中央アフリカ | IE | アイルランド | MX | メキシコ | VN | ヴィニトナム |
| CG | コンゴー | IL | イスラエル | NE | ニジェール | YU | ユーコースラビア |
| CH | スイス | IS | イスランド | NL | オランダ | ZW | ジンバブエ |
| CI | コートジボアール | IT | イタリア | NO | ノルウェー | | |
| CM | カメルーン | JP | 日本 | NZ | ニュージーランド | | |
| CN | 中国 | KE | ケニア | PL | ポーランド | | |
| CU | キューバ | KG | キルギスタン | PT | ポルトガル | | |
| CY | キプロス | KP | 北朝鮮 | RO | ルーマニア | | |
| CZ | チェコ | KR | 韓国 | RU | ロシア | | |
| DE | ドイツ | KZ | カザフスタン | SD | スードゥン | | |
| DK | デンマーク | LC | セントルシア | SE | スウェーデン | | |
| EE | エストニア | LI | リヒテンシタイン | SG | シンガポール | | |
| ES | スペイン | LK | スリランカ | SI | スロベニア | | |

明細書

自己免疫疾患治療剤

技術分野

本発明は、ジベンゾオキセピン誘導体を有効成分とする、自己免疫疾患治療剤に関する。

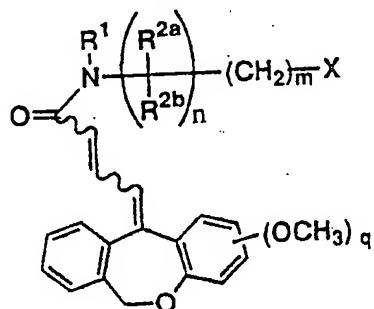
背景技術

ジベンゾオキセピン誘導体が血小板活性化因子 (Platelet Activating Factor; 以下 PAF と略す) の受容体に対する拮抗作用を有することが開示されている (特開平 3-176487 号公報)。

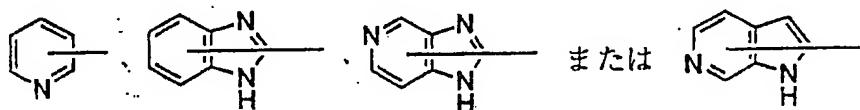
従来より、ジベンゾオキセピン誘導体は、様々な薬理作用成分として報告されている。サイクロオキシゲネース阻害剤であるオキセピナックは、抗炎症作用を有するが、リウマチを始めとする自己免疫疾患における効果は知られていない。

発明の開示

本発明の自己免疫疾患治療剤は、式 (I)



(式中、R¹、R^{2a} および R^{2b} は同一または異なって、水素または低級アルキルを表し、X は



を表し、m は 0 ~ 4 の整数を表し、n は 0 または 1 を表し、q は 0 ~ 2 の整数を表す) で表されるジベンゾオキセピン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする。

以下、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) とする。

式 (I) の各基の定義において、低級アルキルは、直鎖または分枝状の炭素数 1 ~ 6 の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等を包含する。

化合物 (I) の薬理学的に許容される塩は、薬理学的に許容される酸付加塩、アンモニウム塩、アミノ酸付加塩等を包含する。化合物 (I) の薬理学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

化合物 (I) は、前記刊行物に開示された方法あるいはそれに準じて製造することができる。製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また中間体においては、とくに精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物 (I) の塩を取得したいときは、化合物 (I) が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また遊離の形で得られる場合には、通常の方法により塩を形成させねばよい。

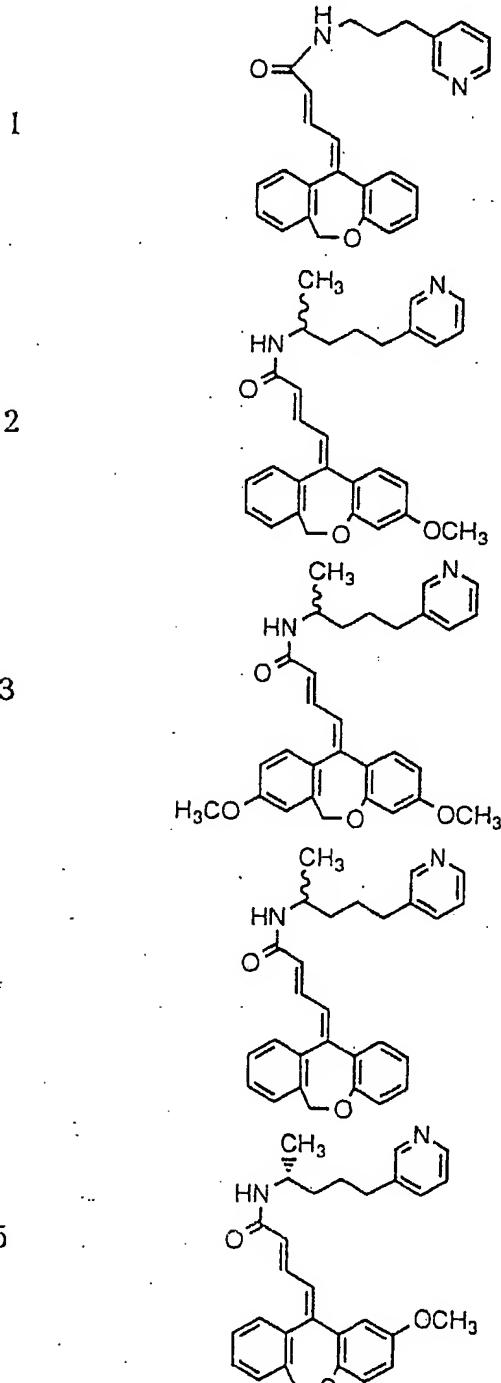
また、化合物 (I) およびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の治療剤として用いることができる。

なお、化合物 (I) の中には立体化学に対し、幾何異性体あるいは光学異性体が存在するものもあるが、化合物 (I) の全ての可能な立体異性体およびそれらの混合物も本発明の治療剤として用いることができる。

化合物（I）の代表例の構造を第1表に示す。

第1表

化合物番号



化合物1～5の理化学的性質を以下に示す。

化合物1：(E, E)-4-(6,11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-11-イリデン)-N-[3-(3-ピリジル)プロピル]-2-ブテンアミド

融点：137-138 °C

NMR(DMSO-d₆, δ, ppm): 1.65-1.79(m, 2H), 2.59(t, J=7.7 Hz, 2H), 3.08-3.16(m, 2H), 4.8-5.5(br, 2H), 6.27(d, J=14.8 Hz, 1H), 6.78(dd, J=1.1, 8.1 Hz, 1H), 6.86(d, J=11.7 Hz, 1H), 6.92-6.99(m, 1H), 7.04(dd, J=11.7, 14.8 Hz, 1H), 7.17-7.55(m, 7H), 7.62(d, J=7.9 Hz, 1H), 8.13(t, J=5.7 Hz, 1H), 8.43(brs, 2H).

化合物2：(±)-(E, E)-4-(3-メトキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-11-イリデン)-N-[1-メチル-4-(3-ピリジル)ブチル]-2-ブテンアミド・1.5 フマル酸塩

NMR(CDCl₃, δ, ppm): 1.13(d, J=6.6 Hz, 3H), 1.30-1.70(m, 4H), 2.45-2.70(m, 2H), 3.73(s, 3H), 3.80-4.22(m, 1H), 5.09(brs, 2H), 5.42(d, J=8.0 Hz, 1H), 5.95(d, J=14.7 Hz, 1H), 6.35(d, J=2.4 Hz, 1H), 6.50(dd, J=2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.62(d, J=11.9 Hz, 1H), 7.0-7.5(m, 8H), 8.41(brs, 2H).

MASS(m/z): 454(M⁺)

化合物3：(±)-(E, E)-4-(3,8-ジメトキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-11-イリデン)-N-[1-メチル-4-(3-ピリジル)ブチル]-2-ブテンアミド・0.5 フマル酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ, ppm): 1.03(d, J=6.6 Hz, 3H), 1.3-1.6(m, 4H), 2.45-2.65(m, 2H), 3.70(s, 3H), 3.82(s, 3H), 5.0-5.2(br, 2H), 6.17(d, J=15.0 Hz, 1H), 6.34(d, J=2.8 Hz, 1H), 6.56(dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.63(s, 1H), 6.71(d, J=11.7 Hz, 1H), 6.95-7.40(m, 4H), 7.33(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.58(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.83(d, 8.4 Hz, 1H), 8.39(brs, 2H).

化合物4：(±)-(E, E)-4-(6,11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-11-イリデン)-N-[1-メチル-4-(3-ピリジル)ブチル]-2-ブテンアミド・0.5 フマル酸塩・0.5 イソブロパノール

NMR(DMSO-d₆, δ, ppm): 1.03(d, J=6.6 Hz, 3H), 1.1-1.65(m, 4H), 2.5-2.65(m, 2H),

3.8-3.9(m, 1H), 4.8-5.5(br, 2H), 6.24(d, J=14.6 Hz, 1H), 6.63(s, 1H), 6.75-7.6(m, 8H), 7.89(d, J=8.4 Hz, 1H), 8.39(brs, 2H).

化合物 5 : (±)-(E, E)-4-(2-メトキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-11-イリデン)-N-[1-メチル-4-(3-ピリジル) プチル]-2-ブテンアミド・0.5 フマル酸塩

NMR(DMSO-d₆, δ, ppm): 1.03(d, J=6.6 Hz, 3H), 1.3-1.6(m, 4H), 2.45-2.65(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.8-3.9(m, 1H), 4.8-5.3(br, 2H), 6.25(d, J=14.8 Hz, 1H), 6.63(s, 1H), 6.72(d, J=9.0 Hz, 1H), 6.8-7.55(m, 8H), 7.58(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.88(d, J=8.4 Hz, 1H), 8.39(brs, 2H).

なお、化合物 1 に関しては、特開平 3-176487 に製造法が記載されている。化合物 2～化合物 5 の合成方法は参考例で示す。

次に、化合物 (I) の薬理活性について試験例で説明する。

試験例 1 : マウスに対する経口急性毒性 LD₅₀ 値

マウスに対する経口急性毒性は、代表的な化合物である化合物 1 を用いて、以下の方法で測定した。

体重 19～25 g の ddY 系マウスを 1 群 3 匹を用い、代表的な化合物 (I) をマウスに経口投与 (300mg/kg) した。投与 7 日後の死亡状況を観察したところ、死亡例は認められなかった。

マウスに対する経口毒性は、化合物 1 において 1000 mg/kg 以上であり、その毒性は極めて弱い。

試験例 2 : ラットアジュvant関節炎に対する予防効果

ラットアジュvant関節炎に対する予防効果は以下の方法により測定した。

7 週令の Lewis 系雄性ラット (チャールズリバー社) を用い、1 群 8 匹とした。Newbould B.B. の方法 [Brit.J.Pharmacol. (ブリティッシュ・ジャーナル・ファーマコロジー), 21, 127 (1963)] に準じ、流動パラフィンに懸濁した *mycobacterium butylicum* 死菌 (ディフコ社) 0.6 mg/0.1 ml をアジュvantとして、あらかじめ両後肢足の容積を測定したラットの右後肢足蹠内に皮下注射し

た。処置後、両後肢足の容積をラット後肢足蹠浮腫容積測定装置（ユニコム社 TK-101）を用いて測定し、処置前の容積と比較した。

試験化合物（化合物1）30 mg/kgは、5%アラビアゴム溶液に懸濁し、アジュバントを処置した日をDay 0として、1日1回、Day 0-4、Day 7-11、Day 14-16に経口投与した。

コントロール群には、5%アラビアゴム溶液を経口投与した。

比較化合物として、代表的な免疫抑制薬として認知されている、サイクロスポリンA（Cyclosporine A）を用いた。

結果を第1図および第2図に示す。

試験例3：マウス腹腔マクロファージからのNO₂産生抑制作用

7-10週齢のBALB/c雄性マウス（日本チャールスリバー社）に高圧蒸気滅菌した3%チオグリコレート培地（I）（和光純薬工業）を1 ml腹腔内投与した。4日間飼育した後、腹腔内に氷冷したハンクス緩衝液（日本製薬）を10 ml注入し、腹腔内に浸潤した細胞を無菌的に回収した。得られた細胞懸濁液をナイロンメッシュでろ過した後、遠心して上清を捨て、ハンクス緩衝液で3回洗浄し、10%ウシ胎仔血清（FBS、インターチェン社）含有RPMI 1640培地（日本製薬）に懸濁して、 1×10^5 細胞/ウェルを細胞培養用の96ウェル平底マイクロタイタープレート（日本インターメッド社）にまいた。リン酸緩衝液（PBS）に溶解したリポポリサッカライド（LPS、ディフコ社）と10%FBSを含むRPMI 1640培地に溶解したマウスインターフェロン- γ （IFN- γ ：リコンビナント、Genzyme社）をそれぞれ最終濃度1 μ g/mlおよび1 U/mlの濃度になるように同時に添加した。試験化合物は10 mmol/Lの濃度でジメチルスルフォキシド（関東化学）に溶解し、10%FBS含有RPMI 1640培地で希釈して最終濃度1 μ mol/L、10 μ mol/Lの濃度になるように上記の培養系に添加した。10%FBS含有RPMI 1640培地で全量200 μ lとした後、37°C、5%CO₂の条件下で24時間培養した。LPSとIFN- γ を添加し試験化合物を添加しないものをコントロールとし、LPSとIFN- γ および試験化合物を添加しない

ものをブランクとした。培養終了後に上清を回収し、上清中の NO_2 濃度をグリース (Griess) 法で測定した。上清 85 μl に Griess 試薬 85 μl を添加して室温で 10 分間反応後、550 nm の吸光度を測定した。別に標準検体として亜硝酸ナトリウム溶液 (和光純薬) の検量線を作製し、検量線から上清中の NO_2 濃度を算出した。なお、Griess 試薬の組成は 1% スルファンアミド (Sulfanilamide) 、0.1% N-1-ナフチルエチレンジアミン二塩酸塩 (naphthylethylenediamine dihydrochloride) 、5% リン酸を含む水溶液である。 NO_2 產生の抑制率 (%) は下記の式に従って計算した。

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{(\text{コントロールー化合物添加})}{(\text{コントロールー}\text{ブランク})} \times 100$$

その結果を第2表に示す。

第2表 マウス腹腔マクロファージからの NO_2 產生抑制作用

| 化合物番号 | 抑制率 (%) | |
|-------|-------------------------|------------------|
| | (化合物濃度) 1 μM | 10 μM |
| 1 | 5 2 | 1 0 0 |
| 2 | 4 2 | 1 0 0 |
| 3 | 1 7 | 8 6 |
| 4 | 3 7 | 9 7 |
| 5 | 6 1 | 1 0 0 |

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理

学的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路は、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば口腔内、気道内、直腸内、皮下、筋肉内および静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、噴霧剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、シロップ剤、乳剤、座剤、注射剤、軟膏、テープ剤等がある。

経口投与に適当な、例えば乳剤およびシロップ剤のような液体調製物は、水、蔗糖、ソルビット、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。また、カプセル剤、錠剤、散剤および顆粒剤等は、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニット等の賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。腸内投与のための製剤は、例えばカカオ脂、水素化脂肪または水素化カルボン酸等の担体を用いて調製され、座剤として提供される。また、噴霧剤は、活性化合物そのものないし受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ活性化合物を微細な粒子として分散させ吸収を容易ならしめる担体等を用いて調製する。具体的には、乳糖、グリセリン等が例示される。活性化合物および用いる担体の性質により、エアロゾル、ドライパウダー等の製剤が可能である。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した希釈剤、香料、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1種

もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物（I）もしくはその薬理学的に許容される塩の有効量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度により異なるが、通常投与量は経口の場合、成人1人当たり0.01mg～1g、好ましくは1～500mgを一日一回ないし数回投与する。静脈内投与等の非経口投与の場合、成人1人当たり0.001～100mg、好ましくは0.01～10mgを1日1回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量に関しては前述の種々の条件により変動する。

図面の簡単な説明

第1図は、アジュバント処置をした右後肢足容積変化を示すものである。横軸は薬物投与日数（日）を、縦軸はラットの右後肢足容積（ml）を表す。

第2図は、アジュバント非処置の左後肢足容積変化を示すものである。横軸は薬物投与日数（日）を、縦軸はラットの左後肢足容積（ml）を表す。

第1図および第2図に用いた符号は、以下の通りである。

- ：コントロール群
- ：試験化合物投与群
- △—：比較化合物投与群
- ：基準

発明を実施するための最良の形態

実施例1：注射剤

微細に粉碎した活性成分を、注射用水に溶解した。溶液を濾過し、濾液をオートクレーブで滅菌して注射剤を得る。

成 分 1アンプル

| | |
|------|--------|
| 化合物1 | 10 mg |
| 注射用水 | 適量 |
| 全量 | 1.0 ml |

実施例2：座剤

微細に粉碎した活性成分を溶融した座剤用基剤と混合し、型に流し込み冷却し、座剤を得る。

成 分 1 座剤あたり

| | |
|-----------|-------|
| 活性成分 | 10 mg |
| カカオ脂 (基剤) | 適量 |
| 全量 | 2.0 g |

実施例 3： シロップ剤

エタノール、蔗糖、安息香酸ナトリウム、メチルパラベンおよび香料を総量の 70% の水と混合する。着色料と活性成分を残りの水と混合し、ついで 2 つの溶液を混合してシロップ剤を得る。

成 分 1 ml あたり

| | |
|-----------|--------|
| 活性成分 | 10 mg |
| エタノール | 0.3 mg |
| 蔗糖 | 2.0 mg |
| メチルパラベン | 0.5 mg |
| 安息香酸ナトリウム | 0.5 mg |
| チェリー香料 | 適量 |
| 着色料 | 適量 |
| 水 | 適量 |
| 全量 | 5.0 ml |

実施例 4： 錠剤

微細に粉碎した活性成分と、粉末化した馬鈴薯でんぷん、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコールを混合し、ついで圧縮して錠剤を成形する。

成 分 1錠あたり

| | |
|--------------|--------|
| 活性成分 | 100 mg |
| 乳糖 | 60 mg |
| 馬鈴薯でんぷん | 50 mg |
| ポリビニルアルコール | 2 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 1 mg |
| タル色素 | 適量 |

実施例 5 : カプセル剤

微細に粉碎した活性成分と、粉末化した乳糖、ステアリン酸マグネシウムを混合した。その混合物をゼラチンカプセルに充填してカプセル剤を得る。

成 分 1カプセルあたり

| | |
|--------------|--------|
| 活性成分 | 100 mg |
| 乳糖 | 540 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 1 mg |

実施例 6 : 散剤

微細に粉碎した活性成分と、粉末化した乳糖を混合し、散剤を得る。

成 分 1包あたり

| | |
|------|--------|
| 活性成分 | 100 mg |
| 乳糖 | 240 mg |

実施例 7 : 点鼻剤

防腐剤を温精製水に溶解したのち放冷する。塩化ナトリウムおよび微細に粉碎した活性成分を加える。pHを5.5~6.5に調整し、精製水で希釈して最終容量を100 mlとし、点鼻剤を得る。

成 分 100 mlあたり

| | |
|---------|---------|
| 活性成分 | 1000 mg |
| 塩化ナトリウム | 800 mg |
| 防腐剤 | 500 mg |
| 精製水 | 適量 |
| 全量 | 100 ml |

実施例8：点眼剤

点鼻剤と同様な方法で調整し、点眼剤を得る。

成 分 100 mlあたり

| | |
|---------|--------|
| 活性成分 | 100 mg |
| 塩化ナトリウム | 800 mg |
| 防腐剤 | 500 mg |
| 精製水 | 適量 |
| 全量 | 100 ml |

実施例9：局所用クリーム

防腐剤を温精製水に溶解したのち放冷する。乳化ワックス、鉛油、白色ワセリンを加え 70~80 °C でよく混合する。活性成分を含有する水溶液を加え、攪拌する。精製水を加えながら攪拌を続け、総重量 100 g として、局所用クリームを得る。

成 分 100 gあたり

| | |
|--------|---------|
| 活性成分 | 1000 mg |
| 乳化ワックス | 15 g |
| 鉛油 | 5 g |
| 白色ワセリン | 5 g |
| 防腐剤 | 200 mg |
| 精製水 | 適量 |
| 全量 | 100 g |

参考例 1： 化合物 2 の合成

(E, E)-4-(3-メトキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-11-イリデン)-2-ブテン酸(1.5 g)をジクロロメタン(30 ml)に溶解し、これに氷冷下トリエチルアミン(0.15 ml)とオキザリルクロリド(0.19 ml)を滴下し、さらに室温で4時間搅拌した。減圧下溶媒留去し、得られた残渣をジクロロメタン(50 ml)に溶解し、これを(±)-2-アミノ-5-(3-ピリジル)ペンタン(0.96 g)を含有するジクロロメタン溶液(80 ml)に滴下し、さらに室温で一晩搅拌した。ジクロロメタン(200 ml)で抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗净し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、酢酸エチル：トリエチルアミン=10：1)に付し、さらに得られた粗精製物を酢酸エチルから再結晶することにより、微黄色油状の化合物 2 の遊離塩基(1.92 g)を得た。

参考例 2： 化合物 3 の合成

(E, E)-4-(3,8-ジメトキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-11-イリデン)-2-ブテン酸(0.5 g)を用いて、参考例 1 と同様の方法により、目的物の遊離塩基(0.7 g)を油状物質として得た。これをフマル酸塩に導き精製し、目的物(0.14 g)を得た。

参考例 3： 化合物 4 の合成

(E, E)-4-(6,11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-11-イリデン)-2-ブテン酸(1.0 g)を用い、参考例 1 と同様の方法により目的物の遊離塩基(1.21 g)を油状物質として得た。これをフマル酸塩に導き精製し、目的物(0.83 g)を得た。

参考例 4： 化合物 5 の合成

(E, E)-4-(2-メトキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-11-イリデン)-2-ブテン酸(1.0 g)を用いて、参考例 1 と同様の方法により目的物の遊離塩基(1.23 g)を油状物質として得た。これをフマル酸塩に導き精製し、(0.91 g)を得た。

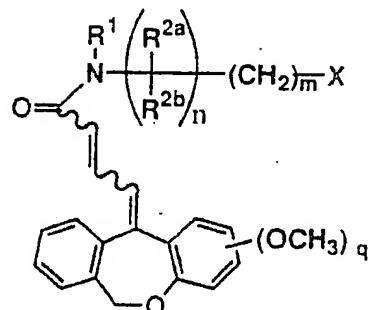
産業上の利用可能性

本発明により、優れた薬理作用を有し、低毒性で有用な自己免疫疾患治療剤

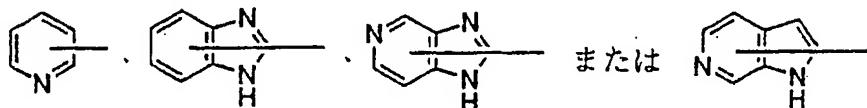
を提供することができる。

請求の範囲

1. 式 (I)



(式中、R¹、R^{2a}およびR^{2b}は同一または異なって、水素または低級アルキルを表し、Xは



を表し、mは0～4の整数を表し、nは0または1を表し、qは0～2の整数を表す)で表されるジベンゾオキセピン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする自己免疫疾患治療剤。

図 1

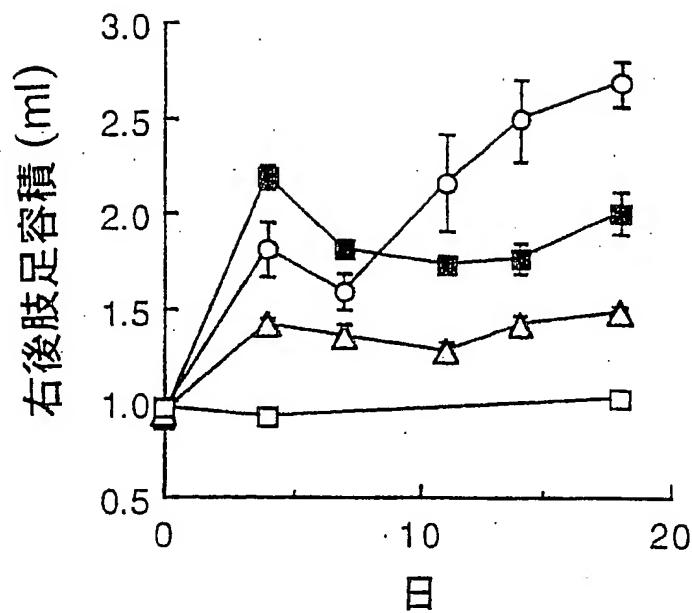
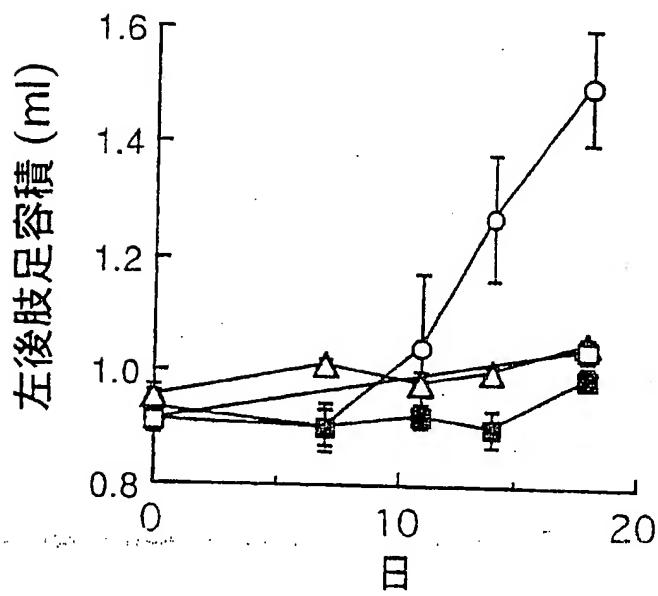


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01318

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K31/44, 31/415, 31/435 // C07D405/12, 471/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K31/44, 31/415, 31/435 // C07D405/12, 471/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y | JP, 3-176487, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), July 31, 1991 (31. 07. 91), Claims (Family: none) | 1 |
| Y | WO, 90/03373, A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), April 5, 1990 (05. 04. 90), Claims ; page 29, Pharmacological Test 2 & EP, 436025, A1 & US, 5175286, A & AU, 8942224, A | 1 |
| Y | JP, 9-40662, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), February 10, 1997 (10. 02. 97), Claims ; column 19 ; Par. No. [0045] (Family: none) | 1 |
| Y | JP, 3-500898, A (Boehringer Ingelheim KG.), February 28, 1991 (28. 02. 91), Claims & WO, 90/01927, A1 & EP, 361077, A1 & DE, 3927804, A & AU, 8940173, A | 1 |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

| | |
|--|--|
| Special categories of cited documents: | |
| "A" | document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance |
| "E" | earlier document but published on or after the international filing date |
| "L" | document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) |
| "O" | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means |
| "P" | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed |
| "T" | later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "X" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "Y" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "&" | document member of the same patent family |

Date of the actual completion of the international search
June 4, 1998 (04. 06. 98)Date of mailing of the international search report
June 16, 1998 (16. 06. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01318

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y | JP, 3-504855, A (Schering Corp.), October 24, 1991 (24. 10. 91), Page 22, lower right column, 10th to 6th lines from the bottom & WO, 89/10363, A1 & EP, 339978, A1 & AU, 8903103, A | 1 |
| Y | JP, 63-190845, A (Schering Corp.), August 8, 1988 (08. 08. 88), Page 10, lower right column, line 18 to page 11, upper left column, line 3 & EP, 274867, A1 & US, 4851423, A & AU, 8782277, A & AU, 9189960, A | 1 |
| Y | JP, 63-33382, A (Boehringer Ingelheim KG.), February 13, 1988 (13. 02. 88), Page 25, lower left column, line 5 to lower right column, line 20 & EP, 254245, A1 & DE, 3724031, A & AU, 8776015, A | 1 |

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/01318

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. A 61K 31/44, 31/415, 31/435 // C07D 405/12, 471/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. A 61K 31/44, 31/415, 31/435 // C07D 405/12, 471/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), WPIDS(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| Y | JP, 3-176487, A (協和醸酵工業株式会社), 31. 7月. 1991 (31. 07. 91), 特許請求の範囲 (ファミリーなし) | 1 |
| Y | WO, 90/03373, A1 (久光製薬株式会社), 5. 4月. 1990 (05. 04. 90), 特許請求の範囲, 第29頁, 薬理試験2 & EP, 436025, A1 & US, 5175286, A & AU, 8942224, A | 1 |
| Y | JP, 9-40662, A (協和醸酵工業株式会社), 10. 2月. 1997 (10. 02. 97), 特許請求の範囲, 第19欄, 段落 【0045】 (ファミリーなし) | 1 |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 06. 98

国際調査報告の発送日

16.06.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

高原 慎太郎

4C 9053

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | 関連する 請求の範囲の番号 |
|---------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | |
| Y | JP, 3-500898, A (ベーリンガー インゲルハイム コマンデ ィットゲゼルシャフト), 28. 2月. 1991 (28. 02. 91), 特許請求の範囲 & WO, 90/01927, A1 & EP, 361077, A1 & DE, 3927804, A & AU, 8940173, A | 1 |
| Y | JP, 3-504855, A (シェリング コーポレーション), 24. 10月. 1991 (24. 10. 91), 第22頁, 右下欄, 下から第10行-同第6行 & WO, 89/10363, A1 & EP, 339978, A1 & AU, 8903103, A | 1 |
| Y | JP, 63-190845, A (シェリング コーポレーション), 8. 8月. 1988 (08. 08. 88), 第10頁, 右下欄, 第18行-第11頁, 左上欄, 第3行 & EP, 274867, A1 & US, 4851423, A & AU, 8782277, A & AU, 9189960, A | 1 |
| Y | JP, 63-33382, A (ベーリンガー インゲルハイム コマンデ ィットゲゼルシャフト), 13. 2月. 1988 (13. 02. 88), 第25頁, 左下欄, 第5行-同頁, 右下欄, 第20行 & EP, 254245, A1 & DE, 3724031, A & AU, 8776015, A | 1 |